



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

**Hiperacúsia: uma revisão da
literatura**

Nuno Miguel Tavares da Cunha e Costa

MAIO'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Hiperacúsia: uma revisão da literatura

Nuno Miguel Tavares da Cunha e Costa

Orientado por: Dr. Marco Simão

MAIO'2019

Resumo

O conceito de hiperacúsia apresenta uma difícil definição e classificação, sendo referido por diversos autores como uma hipersensibilidade, intolerância, ou desconforto relativamente a determinados sons, e normalmente classificada de acordo com os sintomas associados.

A prevalência varia entre os vários estudos realizados, enquadrando-se entre 1,75% e 15,2%, estando esta disparidade relacionada com a ausência de consenso relativamente às definições e aos métodos utilizados. Os sinais e sintomas surgem associados ao contacto com determinados sons e podem estar relacionados com respostas emocionais, sensações negativas ou sintomas sistémicos, tendo com frequência um impacto significativo na vida dos doentes, comprometendo o sono, concentração, comunicação e bem-estar emocional, podendo provocar problemas de isolamento, dificuldades de aprendizagem, diminuição do rendimento no trabalho e comorbilidades em saúde. A resposta aos sons está associada não só às suas características físicas como ao contexto em que surgem.

Existem diversas patologias que apresentam uma associação com a hiperacúsia, nomeadamente acufenos, Doença de Lyme, Síndrome de Williams, enxaqueca, depressão, fibromialgia, Doença de Addison, Perturbação de stress pós-traumático, autismo ou miastenia gravis. Existem diversos mecanismos de doença propostos que são maioritariamente especulativos. Alguns autores sugerem que a doença possa estar relacionada com fenómenos de plasticidade homeostática ou com a diminuição dos níveis de serotonina.

O diagnóstico é normalmente realizado com recurso à história clínica e exame objetivo, medição dos Loudness Discomfort Levels (LDL), questionários, e, nalguns casos, imagiologia. Os tratamentos mais preconizados são a evicção sonora, a exposição sonora, a terapia cognitivo-comportamental e tratamento farmacológico.

Abstract

The concept of hyperacusis is difficult to define and classify, being referred to by several authors as a hypersensitivity, intolerance, or discomfort regarding certain sounds, and being usually classified according to the associated symptoms.

The prevalence varies between various studies, ranging from 1.75% to 15.2%. This disparity is related to the lack of consensus regarding the definitions and methods used. Signs and symptoms appear when the patient is exposed to certain sounds and may be related to emotional responses, negative sensations or systemic symptoms, often having a significant impact on the lives of patients, compromising sleep, concentration, communication and emotional well-being, which can lead to isolation problems, learning difficulties, decreased work performance and health comorbidities. The response to sounds is associated not only with their physical characteristics but also with the context in which they arise.

There are several diseases that have an association with hyperacusis, namely tinnitus, Lyme's disease, Williams syndrome, migraines, depression, fibromyalgia, Addison's disease, PTSD, autism or myasthenia gravis. There are several proposed disease mechanisms that are mostly speculative. Some authors suggest that hyperacusis may be related to homeostatic plasticity or to a decrease in serotonin levels.

Diagnosis is usually made using clinical history and physical examination, measurement of Loudness Discomfort Levels (LDL), questionnaires, and, in some cases, imaging studies. The most recommended treatments are sound eviction, sound exposure, cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatment.

Índice

Abstract	1
Introdução	6
Definição	7
Classificação:	7
Epidemiologia	8
Adultos:	9
Crianças:	9
Sinais e Sintomas	10
Impacto no quotidiano e relação com o ambiente	10
Etiologia e Mecanismos de Doença	11
Patologias associadas	11
Causa Central vs Periférica	13
Plasticidade Homeostática	14
Serotonina	15
Diagnóstico	16
Loudness Discomfort Levels (LDL) e Loudness Growth Functions	16
Questionários	17
Anamnese e Exame Objetivo:	18
Avaliação Laboratorial:	18
Imagiologia	18
Tratamento	19
Evicção sonora:	19
Exposição sonora/Dessensibilização:	19
Terapia Cognitivo Comportamental	20
Suporte social	22
Tinnitus Retraining Therapy	22
Hyperacusis Activities Treatment	22
Fármacos	22
Bibliografia	24

Índice de ilustrações

Figura 1: Gráfico de percepção de intensidade do som	8
Figura 2: Patologias associadas a hiperacúsia	13
Figura 3: MASH	17
Figura 4: Khalfa's Hyperacusis Questionnaire	17

Introdução

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da hiperacúsia, procurando explorar o conhecimento atual acerca desta patologia, centrando-se nos principais aspetos que permitem o seu estudo: a sua definição, classificação, epidemiologia, sinais e sintomas, etiologia, mecanismos de doença, diagnóstico e tratamento.

A escolha desta patologia para objeto desta revisão prende-se com o facto de apresentar uma prevalência elevada e uma morbilidade importante, tendo um impacto muito significativo na vida dos doentes, que contrasta com a reduzida importância que lhe é dada nos meios académicos e clínicos, sendo uma patologia pouco discutida cujos sintomas são frequentemente desvalorizados [1].

Além disso, muito do conhecimento existente acerca da doença continua a ser limitado, pelo que muitas das informações acerca da etiologia e mecanismos de doença são meramente especulativas, a maioria dos meios de diagnóstico carecem de validação e muitos dos tratamentos requerem mais estudos. Apesar disso, muitos destes tratamentos apresentam bons resultados [1].

Como não existe consenso acerca das definições dos vários conceitos nesta área, foram incluídas definições, classificações e modelos explicativos de diversos autores, obtidos através da consulta de um conjunto de artigos de revisão e ensaios clínicos, obtidos através do portal *PubMed*, utilizando as keywords “Hyperacusis”, “Misophonia” e “Decreased Sound Tolerance”. Além disso, foram também consultados livros técnicos da especialidade de Otorrinolaringologia, nomeadamente na área da Audiologia.

Definição

O conceito de hiperacúsia apresenta uma difícil definição, sendo este um dos principais problemas na abordagem desta patologia, já que a ausência de consenso dificulta a existência de populações idênticas em diferentes estudos, tornando difícil a comparação e tratamento de dados entre estes. Como a etiologia da palavra sugere, “hiper” está associado ao conceito de excessivo ou elevado e “acúsia” diz respeito ao som. Múltiplas definições deste conceito foram utilizadas por diversos autores [2]:

Khalfa *et al* referiram-se a esta entidade como “hipersensibilidade auditiva patológica” e “desconforto relativo a sons que seriam considerados aceitáveis pela maioria dos indivíduos” [3]. Dauman e Bouscau-Faure utilizaram a expressão “hipersensibilidade ao ruído” [4] e Formby *et al* descreveram uma “intolerância ao ruído” [5]. Jastreboff *et al* definem hiperacúsia como “aumento anormal da intensidade do som devido à irritabilidade dos mecanismos neurais sensoriais” [6].

Classificação:

Tyler *et al* classificam a hiperacúsia em três categorias: *Loudness Hyperacusis* (hiperacúsia associada à intensidade do som), *Annoyance Hyperacusis* (hiperacúsia associada à irritabilidade) e *Fear Hyperacusis* (hiperacúsia associada ao medo) [2].

Segundo esta classificação, aquilo que diferencia os diversos tipos de hiperacúsia é o conjunto de sinais e sintomas que surgem em resposta a um determinado som, sendo que estas entidades podem existir isoladamente ou em simultâneo. Deste modo, Tyler *et al* definiram as seguintes categorias:

- Hiperacúsia associada à intensidade do som: considerada presente quando sons que seriam considerados de intensidade normal pela maioria da população provocam a sensação de serem desconfortavelmente elevados nos indivíduos com a patologia. Esta sensação de desconforto auditivo é descrita como sendo semelhante à que é experienciada por indivíduos normais em resposta a um som de intensidade muito elevada. [2]
- Hiperacúsia associada a irritabilidade: ocorre quando existe uma resposta emocional negativa associada a determinados sons, que são frequentemente, mas não necessariamente, de intensidade elevada. A reação é normalmente persistente perante sons ou grupos de sons específicos, e os sinais e sintomas encontrados incluem sensações de irritabilidade, ansiedade e tensão [7].

- Hiperacúsia associada a medo: resposta aversiva a sons específicos, associada a medo e pânico. Pode levar comportamentos de evicção e a sintomas antecipatórios. [2]

Tyler *et al* definem ainda outros dois conceitos intimamente relacionados:

- Hiperacúsia associada a dor, na qual os doentes referem uma otalgia, muitas vezes descrita como sendo do tipo facada, não se sabendo se representa uma variante da mesma patologia ou um fenómeno distinto com um mecanismo independente. [2]
- Autofonia: ocorre quando a voz do indivíduo é percebida com tendo uma intensidade demasiado elevada, podendo provocar os vários sintomas associados a hiperacúsia. Relaciona-se por vezes com patologia da trompa de Eustáquio, que se encontra anormalmente aberta e, como tal, provoca a transmissão dos sons diretamente para o ouvido médio [8].

Jastreboff e Jastreboff utilizam uma classificação ligeiramente diferente, na qual definem um conceito mais abrangente, denominado “Diminuição da Tolerância ao Som”, no qual incluem hiperacúsia, que se encontra presente quando a resposta ao som depende unicamente das suas características físicas e não do seu contexto e significado pessoal, e misofonia, quando estas mesmas respostas se dão no contexto de sons com padrões e significados específicos para o indivíduo, sendo as características físicas do mesmo secundárias. A reação está relacionada com a história anterior do indivíduo e com fatores subjetivos como a interpretação individual ou a crença de que o som acarreta determinado perigo ou dano. [9]

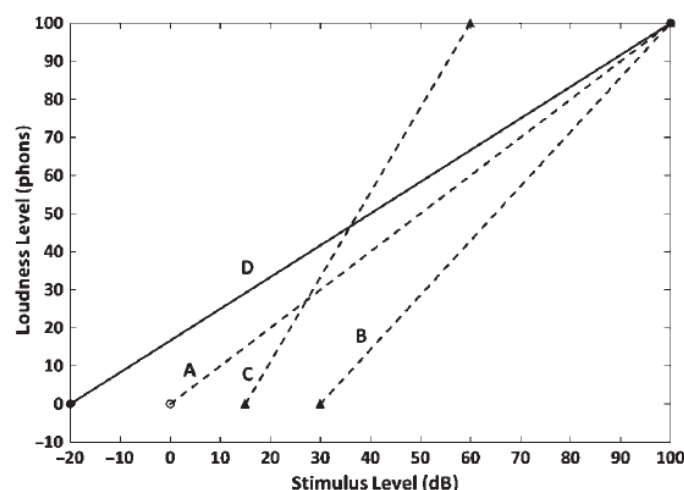


Figura 1: Comparação entre a intensidade de um som e a percepção do mesmo entre indivíduos normais (A) e indivíduos com hiperacúsia associada à intensidade do som (C) [2]

Epidemiologia

Adultos

Devido às dificuldades existentes na escolha de métodos objetivos que permitam averiguar a presença de hiperacúsia e à ausência de uma definição universal dos vários conceitos referidos, a prevalência e incidência desta patologia são de difícil determinação [2].

Andersson *et al* reportaram uma prevalência de 8,6% na população Sueca, com questionários por via de correio postal ou correio eletrónico, inquirindo acerca da intolerância anormal a sons ambientais normais. [10]

Fabijanska, Rogowski, Bartnik, and Skarzynski reportaram uma prevalência de 15,2% na Polónia, utilizando questionários por via de correio postal. [11]

Jastreboff e Jastreboff calcularam a prevalência de hiperacúsia e diminuição da tolerância ao som utilizando a sobreposição desta patologia com acufenos. Assim, os autores referem que 60% dos casos de acufenos apresentam diminuição da tolerância ao som e 30% referem hiperacúsia [12] [13]. Sabendo que a prevalência de acufenos é cerca de 4% [14] estimaram que 1,2% da população apresenta ambas as patologias. Utilizando também a informação de que cerca de 14% dos doentes com hiperacúsia não apresentam acufenos [15], os autores estimaram que 3,5% da população apresentava diminuição da tolerância ao som e 1,75% hiperacúsia clinicamente significativa. [1]

Crianças

Andersson *et al* reportaram uma prevalência de 3,6% obtida através de questionários e 1,2% recorrendo ao critério dos LDL (Loudness Discomfort Levels) diminuídos (este tema será abordado com maior profundidade de seguida na secção “Diagnóstico”). Outros estudos referem prevalências entre os 6 e os 42% [16]. Esta é superior em doentes com patologias como o Síndrome de Williams e em crianças com patologias do espectro do autismo [16]. Os sons mais frequentemente associados ao surgimento de sintomas nesta população são aspiradores, máquinas de lavar e sirenes. Também gritos e apitos são sons frequentemente referidos por crianças [17]. Os comportamentos mais observados nestas crianças são cobrir os ouvidos, chorar e gritar [16].

Amira *et al* realizaram um estudo com crianças referenciadas devido a esta patologia ao longo de um período de 5 anos. Num total de 412 crianças, a mediana de idades era 7

anos, 76% eram rapazes, 82% referiam sintomas com ruídos no domicílio, 60% apresentava antecedentes de doenças do espectro do autismo [18].

Sinais e Sintomas

Como já referido anteriormente, pode considerar-se que existe hiperacúsia quando determinado som ou conjunto de sons, muito ou pouco intenso, provoca num determinado indivíduo um ou vários dos sintomas abaixo indicados, que não estariam presentes num indivíduo normal. Estes sintomas podem incluir:

- Respostas emocionais: como desconforto, desagrado nervosismo, irritabilidade, ansiedade ou medo
- Sensações negativas: como dor ou desconforto físico
- Sintomas sistémicos: como alterações do apetite, do sono ou do humor [1].

Não existe consenso relativamente à relação desta patologia com o limiar de audição, que pode ser normal ou envolver graus variáveis de surdez [1].

Impacto no quotidiano e relação com o ambiente

Anari *et al* reportaram que, entre os sons mais frequentemente referidos pela população adulta que sofre de hiperacúsia encontram-se os ruídos de talheres e loiça, martelos, máquinas perfuradoras e crianças a chorar. Os ambientes que os doentes mais referiam como sendo incomodativos foram encontros sociais, reuniões de negócios, restaurantes e locais com crianças [15].

Segundo um estudo de Dauman e Bouscau-Faure, as situações mais frequentemente associadas eram as tarefas domésticas, condução de automóveis, e televisão/cinema, sendo que as que provocavam níveis mais elevados de irritabilidade eram os ruídos de trânsito, motas e concertos [4]

Os sintomas e sinais referidos podem ter um impacto muito significativo na vida dos doentes, apresentando consequências negativas no que diz respeito aos hábitos de sono, concentração, audição, comunicação e bem-estar emocional, estando descritos problemas de socialização, diminuição de rendimento no trabalho, dificuldades de educação e maiores comorbilidades em saúde [19]. Além disso, em casos mais graves, os doentes podem revelar alterações significativas do seu comportamento habitual de

modo a evitar o contacto com os sons que lhes provocam maior sofrimento, isolando-se socialmente e, em certos casos, não abandonando as suas casas [1].

O papel do ambiente na perceção dos sons foi também abordado por alguns autores. Leboyer e Naturel realizaram um estudo em que avaliaram a irritabilidade associada a sons na habitação, sendo que aqueles para os quais foi reportada maior irritabilidade foram os ruídos que eram avaliados como sendo anormais ou desnecessários. Assim, os indivíduos apresentavam maior tolerância para sons entendidos como normais ou inevitáveis, desde que a sua duração não fosse demasiado prolongada. Além disso, reportaram também que a relação do indivíduo com o vizinho influencia a reação ao som [20]. Também o controlo relativo por parte do doente relativamente ao ruído e ao ambiente auditivo melhoram a tolerância aos sons, por exemplo, no caso em que o doente é que provoca o ruído em questão (exemplo: cortar a relva) [4]. Também a posse de tampões auditivos, mesmo que não utilizados, fornece uma sensação de algum controlo que parece melhorar os sintomas [21].

Etiologia e Mecanismos de Doença

Patologias associadas

Existem diversas patologias que apresentam uma associação com a hiperacúsia, nomeadamente: acufenos, Doença de Lyme, Síndrome de Williams, enxaqueca, depressão, fibromialgia, Doença de Addison, Perturbação de stress pós-traumático, autismo ou miastenia gravis. [2] Além disso, existem alguns fatores de risco ambientais que parecem associar-se a uma maior prevalência de hiperacúsia, destacando-se a exposição sonora.

- Acufenos: Schecklmann et al estudaram a relação entre hiperacúsia e acufenos, utilizando um questionário, no qual os doentes, retirados de uma base de dados internacional de doentes com acufenos, a Tinnitus Research Initiative Database, foram inquiridos utilizando a questão “Os sons provocam-lhe dor ou desconforto físico?”, sendo que os doentes que responderam “Sim” foram comparados com os que responderam “Não”. Os autores relataram que 55% dos doentes com acufenos apresentavam hiperacúsia, estando esta patologia mais associada a idades mais jovens, stress, patologias associadas a dor e vertigens. Referiram ainda que os doentes com acufenos e hiperacúsia subvalorizavam a função

auditiva e sobrevalorizavam os acúfenos. [22] Diferentes estudos obtiveram valores distintos da prevalência de hiperacúsia em doentes com acúfenos, com valores como 40% [13], 60% [10] ou 86% [15], sendo estas diferenças possivelmente explicadas pelas diferentes definições, métodos e critérios de diagnóstico utilizados.

- Exposição sonora: a exposição a ruídos ocupacionais ou recreativos parece associar-se à presença de hiperacúsia e acúfenos [15]. Esta exposição pode ser crónica ou aguda, sendo que um som intenso e inesperado, também designado de choque acústico, pode resultar em hiperacúsia: num estudo finlandês realizado em 2004, numa população de 29 indivíduos afetados por uma explosão num centro comercial, 28% desenvolveram hiperacúsia [23].
- Autismo: a associação entre esta patologia e a hiperacúsia é abordada em múltiplos estudos [3] [24]. Rosenhall *et al* avaliaram a resposta comportamental a um click acústico, comparando uma população de crianças com autismo a um grupo de controlo, reportando que 18% dos indivíduos com autismo apresentavam hiperacúsia, em comparação com 0% do grupo de controlo [24].
- Esclerose Múltipla: a associação entre as duas patologias foi também referida e estudada por diversos autores, sendo os mecanismos subjacentes desconhecidos, tendo sido sugeridos a desmielinização ao nível da ponte e das vias auditivas centrais [25].
- Enxaquecas: 81 a 90% dos doentes com enxaqueca refere hiperacúsia associada ao medo durante os episódios. Além disso, estes doentes têm também mais probabilidade de apresentar sintomas de hiperacúsia durante os períodos intercríticos. Os mecanismos subjacentes não são conhecidos.
- Fibromialgia: Geisser *et al* relatou maior frequência de hiperacúsia de irritabilidade e diminuição dos Loudness Discomfort Levels. Alterações no processamento de sons no SNC são uma possível causa para esta associação [26].
- Síndrome de Williams: Prevalência muito elevada de hiperacúsia (80%), sugere uma base genética [27].

Condition	Examples
Otologic	Bell's palsy, Ramsay Hunt syndrome, Ménière's disease, perilymph fistula, superior semicircular canal dehiscence, acoustic trauma, barotrauma, noise-induced hearing loss, stapedectomy, tympanoplasty
Neurologic	Autism, carotid aneurysm, middle cerebral aneurysm, migrainous cerebral infarction, head injury, Chiari's malformation, sympathetic reflex dystrophy, multiple sclerosis, migraine, epilepsy, myasthenia gravis, cerebrospinal hypertension, primary thalamo deficiency, attention-deficit disorder, anxiety and depression disorders, posttraumatic stress disorder, complication of spinal anesthesia
Endocrine	Addison's disease, pan-hypopituitarism, hyperthyroidism
Infection	Neurosyphilis, Lyme disease, typhoid fever
Medication	Benzodiazepine and antidepressant withdrawal, acute phenytoin intoxication
Deficiency	Magnesium and pyridoxine
Genetic or congenital	Williams syndrome, idiopathic hypercalcaemia (Fanconi and Williams-Beuren syndrome), Cri du Chat syndrome, Tay-Sachs disease, Cogan syndrome, GM1 gangliosidosis, spina bifida
Other	Temporomandibular disorders, fibromyalgia

Figura 2: Patologias associadas a hiperacúsia [28]

Causa Central vs Periférica

As várias teorias que procuram explicar a etiologia e mecanismos de doença associados à hiperacúsia são maioritariamente especulativas e requerem ainda a sua demonstração em modelos animais [1]. Inicialmente, considerou-se que os sinais e sintomas observados nesta patologia poderiam ter origem em mecanismos de causa central ou periférica. No entanto, a existência de mecanismos periféricos deveria ser responsável pelo aparecimento de alterações unilaterais, o que não se verifica, já que a quase totalidade dos casos documentados são bilaterais [29].

Deste modo, um dos modelos propostos para a hiperacúsia sugere que esta se deve a uma amplificação anormal do sinal sonoro que ocorre a nível central, originando uma resposta de intensidade elevada provocada por um sinal moderado ou fraco. De acordo com este modelo, a ativação do sistema límbico e sistema nervoso autónomo associados a muitos dos sintomas da doença ocorreria posteriormente e por consequência deste fenómeno [13].

Alguns dos achados que suportam a existência de mecanismos de causa central são a existência de estudos em animais que evidenciam que danos na cóclea ou diminuição do input auditivo levam à diminuição do limiar de resposta numa percentagem de neurónios a nível central (por exemplo, no colículo inferior) [30], e estudos de potenciais evocado que revelam que, após estas alterações, ocorre um aumento anormal de atividade em determinadas vias auditivas [31]. Este aumento de função tem sido considerado como estando potencialmente relacionado com a existência de acufenos e hiperacúsia [32].

Além disso, a hiperacúsia encontra-se associada com um conjunto de patologias, como acufenos, Síndrome de Williams, Paralisia de Bell, Doença de Lyme, Síndrome de Ramsay Hunt, depressão, enxaquecas, Doença de Addison, entre outros, que podem também estar associadas a alterações neurológicas que envolvem mecanismos de

origem central com alterações a nível dos neurotransmissores ou processamento de sinais [33].

O aumento de intensidade de um estímulo nervoso está geralmente associado ao aumento de actividade das fibras nervosas e do número de células ativadas. Por este motivo, os mecanismos de aparecimento da hiperacúsia podem estar associados uma actividade produzida superior ao normal, uma activação de um número de fibras superior ao normal ou a um maior sincronismo entre fibras nervosas [33].

Plasticidade Homeostática

A hiperacúsia surge frequentemente associada a fenómenos de perda auditiva neuro-sensorial, mas pode também surgir independentemente desta. É possível que esta patologia esteja associada a mecanismos de plasticidade cerebral após perdas auditivas, nos quais as fibras nervosas para as quais deixou de existir um estímulo significativo, devido à surdez neuro-sensorial, passem a responder a outros estímulos semelhantes, aumentando a intensidade dos sinais para esse estímulo. Assim, a redução do input auditivo (por perda auditiva) pode levar a um aumento da excitabilidade auditiva central. Deste modo, neurónios corticais cujo input aferente esteja afetado tornam-se capazes de responder a estímulos que ativariam regiões adjacentes não afetadas. Fisiologicamente, esta plasticidade tem como objetivo otimizar a relação entre os níveis de atividade aferente e as gamas de atuação dos neurónios centrais. No entanto, se as perdas sonoras forem suficientemente significativas para provocar alterações nos mecanismos de plasticidade homeostática, este fenómeno associado a determinadas frequências pode estar na origem da hiperacúsia [28].

Situações de surdez neurossensorial reduzem o input através das vias auditivas. No entanto, os mecanismos de plasticidade homeostática permitem que as vias centrais apresentem uma capacidade de aumentar a resposta a estímulos de menor intensidade em até 50% [34].

Em experiências realizadas em modelos animais nas quais se desencadeou uma surdez utilizando salicilatos, verificou-se um aumento dos potenciais evocados nas áreas auditivas e um aumento da “acoustic startle response”, que consiste numa resposta comportamental a sons acima de determinado limiar [1]. Os mecanismos biológicos subjacentes são desconhecidos, no entanto existe alguma evidência que aponta para uma diminuição da inibição provocada pelo ácido gama-aminobutírico. Pensa-se que este

aumento de função a nível central tem como função compensar parcialmente perdas auditivas a nível periférico. No entanto, um aumento excessivo pode ser responsável por fenómenos de hipersensibilidade como os observados na hiperacúsia. Alguns autores referem que este fenómeno não permite explicar a grande percentagem de doentes com hiperacúsia que não apresentam quaisquer perdas auditivas [1]. Apesar disso, este facto não contradiz o modelo, já que uma audição normal não exclui a existência de eventuais lesões cocleares que possam ser responsáveis pela hiperatividade de neurónios a nível central [28].

Estudo em animais mostraram que a representação de sons no córtex auditivo de ratinhos e gatos adultos pode ser alterada por semanas de exposição passiva a sons de intensidade moderada (65-80dB) [35]. São necessários estudos que permitam correlacionar melhor estas alterações com alterações na percepção da intensidade dos sons. [28]

Formby *et al* realizaram um estudo no qual concluíram que o uso de tampões auditivos durante 2 semanas em indivíduos de audição normal estava associado ao aparecimento de hiperacúsia reversível e que a exposição a sons de intensidade moderada (50dB) durante 2 semanas se correlacionava com hipoacusia reversível.

Norena and Chery-Croze mostraram que hiperacúsia pré-existente podia melhorar com 2-15 semanas de exposição diária (1 a 3h) de sons de intensidade moderada (75dB) com frequências correspondentes à perda sonora existente [35]

Serotonina

A serotonina tem um papel inibitório na modulação sensorial a nível central, sendo que foi levantada a hipótese de a diminuição dos níveis deste neurotransmissor, que se verifica em algumas das patologias frequentemente associadas a hiperacúsia (enxaquecas, depressão) poder estar na génese desta patologia [36].

Esta hipótese não se encontra devidamente testada. Um estudo de Gopal *et al* revelou que a toma de ISRS se encontrava associada a uma melhoria na hiperacúsia, com melhoria na compreensão do discurso e diminuição dos sintomas depressivos, letárgicos e de hipersensibilidade [37].

Diagnóstico

O estabelecimento de um diagnóstico de hiperacúsia é complexo e, muitas vezes, as definições e os métodos a utilizar não são consensuais. Os métodos mais frequentemente utilizados são a medição dos Loudness Discomfort Levels (LDL), a utilização de questionários, como o HQ e o MASH, a história clínica e exame objetivo e alguns exames laboratoriais e imagiológicos.

Loudness Discomfort Levels (LDL) e Loudness Growth Functions

Os LDL são o nível de intensidade do som, medido em dB, a partir do qual um indivíduo refere que este se torna desconfortavelmente elevado. São normalmente utilizados tons puros e frequências de 500 e 4000Hz, em cada um dos ouvidos. Por definição, indivíduos com “Loudness Hyperacusis” deveriam ter LDL inferiores ao normal, podendo este achado estar presente uni ou bilateralmente, para qualquer frequência ou em gamas específicas. No entanto, apesar de este achado ser ainda referido por diversos autores, a sua presença não se verifica em todos os casos de hiperacúsia.

Assim, a medição dos LDL pode ser um método complementar importante no diagnóstico da hiperacúsia. A obtenção de resultados fidedignos é dificultada pela existência de diferentes definições e critérios utilizados, que podem tornar pouco claras as instruções transmitidas aos doentes [28]. Os LDL de indivíduos normais apresentam alguma variação, sendo que, num estudo realizado por Sherlock e Formby, a média foi de cerca de 106dB a 500Hz e 104dB a 2000Hz. No entanto, em alguns indivíduos apresentava níveis tão baixos como 80dB [33]. Alguns autores utilizam 70dB como critério para hiperacúsia associada à intensidade do som [15].

Outro método também utilizado, referente à intensidade do som, são as “loudness growth functions”, ou funções de ganho auditivo, que descrevem a relação entre a intensidade de determinado som e a intensidade do som percebido pelo indivíduo, existindo diversas escalas para a avaliação deste método [38]. A título de exemplo, Tyler *et al* pediram a uma amostra de doentes para caracterizar a intensidade de determinados sons numa escala de 0 a 100, sendo este valor o som mais intenso que eram capazes de imaginar. A vantagem deste método é o facto de não ser necessário expor o doente a níveis de intensidade desconfortavelmente elevados de som, que

podem ser extremamente incomodativos e ser responsáveis pelos sintomas destes doentes [19].

Questionários

Os questionários existentes não se encontram devidamente estabelecidos ou validados. No entanto, existem múltiplos propostos:

As “Hyperacusis Scales” procuram diferenciar o desconforto provocado pela intensidade dos sons da sua irritabilidade, permitindo assim determinar a existência de “Annoyance Hyperacusis” sendo pedido aos doentes que classifiquem individualmente estas duas vertentes de um mesmo som numa escala de 0 a 100 [33]. Também no contexto de “Annoyance Hyperacusis” Dauman e Bouscau-Faure desenvolveram uma escala de múltiplas atividades, que inclui 15 situações nas quais os indivíduos classificam de 1-10 o grau de irritabilidade associado a sons associados a diferentes ambientes. São necessários mais estudos no futuro que permitam comprovar a sensibilidade e especificidade destes métodos e a sua validação. [3]

The Multiple-Activity Scale for Hyperacusis (MASH)
Concert
Shopping center
Cinema/TV
Work
Restaurant
Driving a car
Sport
Church
Housework
Children
Social activities
Pottering about
Gardening
Others

Figura 3 - MASH [4]

Khalfa's Hyperacusis Questionnaire	
Surname, first name:	6. Has anyone you know ever told you that you tolerate noise or certain kinds of sound badly?
Sex:	7. Are you particularly sensitive to or bothered by street noise?
Age:	8. Do you find the noise unpleasant in certain social situations (e.g., night clubs, pubs or bars, concerts, firework displays, cocktail receptions)?
Profession or studies:	9. When someone suggests doing something (going out, to the cinema, to a concert, etc.), do you immediately think about the noise you are going to have to put up with?
Place (town or area) of residence:	10. Do you ever turn down an invitation or not go out because of the noise you would have to face?
Telephone:	11. Do noises or particular sounds bother you more in a quiet place than in a slightly noisy room?
Are you or have you been exposed to noise?	12. Do stress and tiredness reduce your ability to concentrate in noise?
Do you tolerate noise less well as compared to a few years ago?	13. Are you less able to concentrate in noise towards the end of the day?
Have you ever had hearing problems? If so, of what kind?	14. Do noise and certain sounds cause you stress and irritation?
In the following questionnaire, put a cross in the box corresponding to the answer which best applies to you: No; Yes, a little; Yes, quite a lot; Yes, a lot	
1. Do you ever use earplugs or earmuffs to reduce your noise perception (do not consider the use of hearing protection during abnormally high noise exposure situations)?	
2. Do you find it harder to ignore sounds around you in everyday situations?	
3. Do you have trouble reading in a noisy or loud environment?	
4. Do you have trouble concentrating in noisy surroundings?	
5. Do you have difficulty listening to conversations in noisy places?	

Figura 4 - Khalifa's Hyperacusis Questionnaire [3]

Anamnese e Exame Objetivo

Neste contexto, o exame objetivo visa fundamentalmente a investigação de eventuais sinais ou sintomas que possam indiciar a presença de diagnósticos diferenciais ou patologias subjacentes que possam explicar os sintomas referidos pelos doentes, como por exemplo paralisia facial, doença de Lyme ou Síndrome de Williams [33]. Este deve incluir especificamente o exame neurológico e otológico, com otoscopia e pneumatoscopia, e avaliação de vertigens [28]. É importante ter em conta que a presença de disfunção da articulação temporo-mandibular pode estar associada a hiperacúsia [39].

A anamnese, além de contribuir para este mesmo efeito, pode dar informações acerca de fatores de risco relativos a questões profissionais ou do quotidiano que possam estar associadas a esta patologia. Além disso, deve investigar o tipo de sons e o contexto no qual o doente experiencia os sintomas, tendo especial atenção a medos, fobias e comportamentos aversivos e explorando o impacto pessoal, social e profissional da doença.

Avaliação Laboratorial

Permite avaliar a presença eventual de infeções ou doenças endocrinológicas que possam ser responsáveis por alguns dos sintomas observados. Défices de magnésio ou vitamina B6 podem causar síndromes de hiperatividade neural. Testes serológicos podem ajudar a diagnosticar patologias associadas a hiperacúsia, como sífilis, herpes zoster e doença de Lyme [33].

Imagiologia

Utilizados principalmente para diagnóstico de patologias otológicas e neurológicas. Por exemplo, pode ser utilizada TC se existir suspeita de degenerescência do canal semi-circular ou paralisia facial, sendo que ambas podem estar associadas a hiperacúsia, ou angiografia para malformações vasculares.

Tratamento

Evicção sonora

Devido aos diversos sinais e sintomas anteriormente referidos que acompanham a exposição a determinados sons, um dos tratamentos frequentemente utilizados é a evicção de sons, normalmente através da utilização de protetores auditivos, como os tampões. Esta terapêutica, embora intuitiva e normalmente bem aceite pelos doentes, parece exacerbar os sintomas a longo prazo, possivelmente devido aos mecanismos de plasticidade homeostática a nível central discutidos anteriormente [40] [41] [38] [5] [42]. Alguns estudos indiciam que mesmo indivíduos com audição normal que utilizem com frequência de tampões auditivos revelam aumento dos LDL [38]. Assim, os resultados são contraproducentes e os doentes devem ser informados das consequências deste tratamento, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas.

Exposição sonora/Dessensibilização

Esta abordagem é oposta à anterior, pretendendo utilizar os mecanismos de plasticidade homeostática em benefício do doente. Assim, é feita uma exposição a diversos sons, sendo que existem vários esquemas propostos. No entanto, a evidência científica que existe relativamente aos resultados é ainda escassa. Apesar disso, o consenso entre peritos é de que esta exposição a sons, desde que mantidos em níveis confortáveis para o doente, é segura. Estudos em animais sugerem que a exposição prolongada a sons pode alterar as respostas do córtex auditivo a estímulos auditivos e estudos em humanos mostraram que esta exposição pode aumentar o LDL em cerca de 7dB [16].

Existem diversos esquemas descritos, destacando-se os seguintes:

- Exposição contínua a sons de baixa intensidade: Formby *et al* reportaram aumento significativo de LDLs, em indivíduos com hiperacúsia associada à intensidade do som [42]
- Aproximações sucessivas a ruídos de alta intensidade: exposição a sons exponencialmente mais intensos ou duradouros, num mesmo período do dia. Não existe evidência científica suficiente para comprovar a eficiência deste método [40].
- Aproximações sucessivas a ruídos problemáticos: envolve a gravação de sons ou ruídos que, no indivíduo em questão, estão associados ao aparecimento dos

sintomas e interpretados como “problemáticos”. Posteriormente, o indivíduo é exposto a estes mesmos sons, preferencialmente num ambiente calmo e controlado, que permita o seu relaxamento e o controlo progressivo dos sintomas [19]. Inicia-se a exposição com sons de intensidades e durações reduzidas, sendo posteriormente aumentados até aos níveis em que são encontradas no quotidiano do doente. Eventualmente, é feita a exposição do indivíduo ao som no seu contexto próprio, sendo que este contacto pode ser feito com o acompanhamento de amigos, familiares ou profissionais.

- Aumento gradual do output máximo do aparelho auditivo: quando a hiperacúsia se associa a perda auditiva, indivíduos que utilizam aparelhos auditivos reduzem frequentemente o volume dos mesmos, de modo a permitir a evicção dos sons associados à patologia. No entanto, esta diminuição pode ter vários efeitos negativos, nomeadamente no que diz respeito à perceção do discurso, acentuando os problemas associados aos problemas de comunicação e ao isolamento destes doentes. O aumento gradual do output destes aparelhos tem uma função semelhante aos outros métodos de dessensibilização sonora já referidos. Foram também já utilizados aparelhos auditivos personalizados, que diminuía a amplificação apenas para sons de intensidade moderada a alta, sendo que os doentes referiram melhorias generalizadas [43].

Terapia Cognitivo-Comportamental

O modelo de terapia cognitivo comportamental envolve a educação do doente, técnicas de relaxamento e controlo da ansiedade, exposição gradual a sons e terapia cognitiva para abordagem de pensamentos, crenças e emoções associadas aos sons [3]. Não existem ensaios clínicos aleatorizados que comparem a eficácia das várias vertentes deste tratamento.

A abordagem do doente com hiperacúsia deve incluir a expressão por parte do indivíduo dos sentimentos que apresenta em relação a determinados sons ou contextos associados à exposição sonora, o reconhecimento de comportamentos de recusa ou evicção de atividades associadas ao aparecimento dos sintomas [20], tal como comportamentos e emoções relativos a outros indivíduos que possam ter influência na origem do ruído [44]. Além disso, deve também incluir a identificação de contextos nos quais o doente apresente alguma tolerância relativamente a sons ou ruídos, de modo a detetar eventuais

fatores protetores [4]. É importante ter em conta que os doentes com hiperacúsia são muitas vezes incompreendidos pelas pessoas que os rodeiam, já que a sua patologia é subjetiva e invisível.

É importante avaliar as repercussões que a hiperacúsia apresenta nas várias vertentes da vida do doente, sendo que este modelo deve ser aplicado globalmente, não esquecendo quatro áreas que se encontram geralmente afetadas:

- Bem estar emocional: a ansiedade é um achado frequente e o doente deve ser capaz de gerir a antecipação de situações futuras nas quais possa estar exposto a sons que provoquem sintomas, devendo o doente treinar para identificar as suas reações relativas a diversos sons, tendo em conta as suas características e o contexto em que surgem, evitando expectativas irrealistas [33].
- Audição e Comunicação: esta vertente da vida dos doentes pode ser fortemente afetada pela patologia, tanto pelos sintomas relacionados com o contacto com os sons como pelos comportamentos de evitamento relativamente a contextos sociais. Estes comportamentos devem ser abordados e o doente deve ser educado a desenvolver estratégias para os reverter. A terapia sonora é geralmente benéfica e a utilização de aparelhos auditivos deve ser estimulada quando necessário, podendo o output dos mesmos ser aumentado gradualmente, como foi referido anteriormente [33].
- Sono: são frequentes as patologias do sono associadas a estes doentes, normalmente associadas com sons de intensidade moderada a elevada que os impedem de adormecer ou que os acordam múltiplas vezes por noite. Também a ansiedade associada à antecipação do contacto com estes sons contribui para estas alterações do sono. Por vezes são utilizadas terapias sonoras com o objetivo de distrair o doente ou mascarar outros sons, utilizando, por exemplo, estímulos sonoros musicais [33].
- Concentração: os doentes referem também frequentemente dificuldades de concentração, que podem também ser combatidas com recurso a terapias sonoras semelhantes às utilizadas nas patologias do sono [33].

Um estudo de 2014 com 60 doentes com hiperacúsia que realizaram esta terapia em 6 sessões de 90 e 45 minutos [45] revelou que estes, quando comparados com um grupo

de controlo, apresentavam resultados positivos estatisticamente significativos no que diz respeito a LDLs, questionários de hiperacúsia e qualidade de vida. [3]

Suporte social

O suporte social pode ser utilizado para ajudar a reduzir a irritabilidade e a ansiedade associados à exposição aos sons e a combater o isolamento destes doentes. Podem ser utilizadas entrevistas motivacionais e deve ser promovido o contacto entre os doentes [21].

Tinnitus Retraining Therapy e Hyperacusis Activities Treatment

O Tinnitus Retraining Therapy consiste num esquema de tratamento dirigido inicialmente a doentes com acufenos, que foi posteriormente utilizado em doentes com hiperacúsia e, devido a elevada coexistência das duas patologias, adaptado no chamado Hyperacusis Activities Treatment. No caso de coexistirem as duas patologias, a hiperacúsia deveria, segundo este modelo, ser tratada em primeiro lugar e era utilizada normalmente a exposição prolongada a sons de baixa intensidade, em níveis que não induzem dor ou desconforto no doente. Esta terapia apresenta um impacto clinicamente significativo na hiperacúsia [5] [42]. Além disso, engloba um conjunto de terapêuticas dirigidas ao tratamento da hiperacúsia, que inclui a terapia cognitivo-comportamental, com abordagem das diversas áreas da vida do doente, como já foi referido, e várias técnicas de terapia sonora também anteriormente abordadas, como sons contínuos de baixa intensidade, aproximações sucessivas a níveis intensos de som, encobrimento parcial com sons variados ou aumento do output de aparelhos auditivos [19].

Fármacos

Não existem ensaios clínicos mas existem algumas referências na literatura a case reports, utilizando fármacos como o Alprazolam [46], Carbamazepina [47] e Fluoxetina [37], com resultados bastante positivos em populações relativamente pequenas (1 a 5 doentes). Há necessidade de realização de ensaios clínicos controlados para avaliar a eficácia destas terapêuticas.

Conclusão

A hiperacúsia é uma patologia com uma prevalência elevada e uma morbilidade significativa que pode ter grande impacto na vida dos doentes. É necessário que sejam estabelecidas definições claras que possam ser utilizadas para permitir um diálogo claro e produtivo entre diferentes autores. É possível que existam diversas causas e mecanismos diferentes, e a divisão dos doentes em diferentes subpopulações pode ser benéfica. Um melhor conhecimento dos mecanismos de doença é fundamental para permitir a compreensão do problema e para o desenvolvimento de futuras estratégias terapêuticas.

São necessários mais estudos nesta área, que devem incluir estudos com modelos animais fidedignos, estudos imagiológicos em humanos, estudos controlados acerca dos efeitos das várias terapias sonoras e ensaios clínicos, estando estes últimos em grande parte dependentes da compreensão dos mecanismos de doença e desenvolvimento de novas terapêuticas.

Bibliografia

- [1] J. M. Jastreboff PJ, "Decreased sound tolerance: hyperacusis, misophonia, diplacusis, and polyacusis," *Handbook of Clinical Neurology*, 2015.
- [2] Tyler R et al, "A Review of Hyperacusis and Future Directions: Part I. Definitions and Manifestations," *American Journal of Audiology*, 2014.
- [3] Khalfa S, Dubal S, Veuillet E et al., "Psychometric normalization of a hyperacusis questionnaire," *ORL J Otorhinolaryngology Relat Spec*, 2002.
- [4] Dauman R, Bouscau-Faure F, "Assessment and amelioration of hyperacusis in tinnitus patients," *Acta Otolaryngol*, 2005.
- [5] Formby C, Gold SL, Keaser ML et al., "Secondary benefits from Tinnitus Retraining Therapy: clinically significant increase in Loudness Discomfort level and expansion of the Auditory Dynamic Range," *Seminars in hearing*, 2007.
- [6] Anon, "Stedman's Concise Medical Dictionary," 1997.
- [7] Urnau, D., & Tochetto, T. M., "Characteristics of the tinnitus and hyperacusis in normal hearing individuals," *International Archives of Otorhinolaryngology*, 2011.
- [8] O'Connor, A. F., & Shea, J. J., "Autophony and the patulous Eustachian tube," *Laryngoscope*, 1981.
- [9] Jastreboff PJ, Jastreboff MM, "Decreased sound tolerance: hyperacusis, misophonia, diplacusis, and polyacusis," *Handbook of Clinical Neurology*, 2015.
- [10] Andersson, G., Lindvall, N., Hursti, T., & Carlbring, P., "Hypersensitivity to sound (hyperacusis): A prevalence study conducted via the Internet and post," *International Journal of Audiology*, 2002.
- [11] Fabijanska, A., Rogowski, M., Bartnik, G., & Skarzynski, H., "Epidemiology of tinnitus and hyperacusis in Poland". *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*.
- [12] Jastreboff PJ, Jastreboff MM, "Decreased sound tolerance," *Tinnitus: Theory and Management*, 2004.
- [13] Jastreboff PJ, Jastreboff MM, "Decreased Sound Tolerance and Tinnitus Retraining Therapy," *Australian and New Zealand Journal of Audiology*, 2002.
- [14] Hoffman HJ, Reed GW, "Epidemiology of Tinnitus," *Tinnitus: Theory and Management*, 2004.
- [15] Anari M, Axelsson A, Elies W et al., "Hypersensitivity to sound - questionnaire data, audiometry and classification," *Scand Audiol*, 1999.
- [16] Aazh H, McFerran D, Salvi R, Prasher D, Jastreboff M, Jastreboff P, "Insights from the first international conference on hyperacusis: Causes, evaluation, diagnosis and treatment," *Noise Health*, 2014.
- [17] Coelho, C. B., Sanchez, T. G., & Tyler, R. S., "Hyperacusis, sound annoyance, and loudness hypersensitivity in children," *Progress in Brain Research*, 2007.
- [18] Amira I, Lamerton D, Montague ML, "Hyperacusis in children: The Edinburgh experience," *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2018.
- [19] Tyler, R. S., Noble, W., Coelho, C., Haskell, G., & Bardia, A., "Tinnitus and hyperacusis," *Handbook of clinical audiology*, 2009.
- [20] Levy-Leboyer, C., & Naturel, V., "Neighbourhood noise annoyance," *Journal of Environmental Psychology*, 1991.
- [21] Hallberg, L. R. M., Hallberg, U., Johansson, M., Jansson, G., & Wiberg, A., "Daily living with hyperacusis due to head injury 1 year after a treatment programme at the hearing clinic," *Scandinavian Journal of Caring Science*, 2005.

- [22] Schecklmann M, Landgrebe M, Langguth B, the TRI Database Group, "Phenotypic Characteristics of Hyperacusis in Tinnitus," 2014.
- [23] Mrena, R., Pääkkönen, R., Bäck, L., Pirvola, U., & Ylikoski, J., "Otologic consequences of blast exposure: A Finnish case study of a shopping mall bomb explosion.," *Acta Oto-Laryngologia*, 2004.
- [24] Rosenhall, U., Nordin, V., Sandström, M., Ahlsen, G., & Gillberg, C., "Autism and hearing loss," *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1999.
- [25] Weber, H., Pfadenhauer, K., Stohr, M., & Rosler, A., "Central hyperacusis with phonophobia in multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis*, 2002.
- [26] Geisser, M. E., Glass, J. M., Rajcevska, L. D., Clauw, D. J., Williams, D. A., Kileny, P. R., & Gracely, R. H., "A psychophysical study of auditory and pressure sensitivity in patients with fibromyalgia and healthy controls," *Journal of Pain*, 2008.
- [27] Gothelf D, Farber N, Raveh E et al., "Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neu- roaudiologic abnormalities," *Neurology*, 2006.
- [28] Pienkowski M et al, "A Review of Hyperacusis and Future Directions: Part II. Measurement, Mechanisms, and Treatment," *American Journal of Audiology*, 2014.
- [29] PJ, Jastreboff, "Categories of the patients and the treatment outcome," *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*, 1999.
- [30] Boettcher FA, Salvi RJ, "Functional changes in the ventral cochlear nucleus following acute acoustic overstimulation," *J Acoust Soc Am*, 1993.
- [31] GM, Gerken, "Alteration of central auditory processing of brief stimuli: a review and a neural model," *J Acoust Soc Am*, 1993.
- [32] Norena AJ, Farley BJ, "Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization.," *Hear Res*, 2013.
- [33] Katz J, Medwetsky L, Burkard R, Hood L, Handbook of Clinical Audiology, Lippincott Williams & Williams, 2009.
- [34] Salvi RJ, Wang J, Ding D., "Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage," *Hear Res*, 2000.
- [35] Noreña, A. J., & Chery-Croze, S., "Enriched acoustic environment rescales auditory sensitivity." *NeuroReport*.
- [36] Marriage J, Barnes NM, "Is central hyperacusis a symp- tom of 5-hydroxytryptamine (5-HT) dysfunction?," *J Laryngol Otol*, 1995.
- [37] Gopal, K. V., Daly, D. M., Daniloff, R. G., & Pennartz, L., "Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on auditory processing: case study.," *Journal of the American Academy of Audiology*, 2000.
- [38] Formby C, Sherlock LP, Gold SL, "Adaptive plasticity of loudness induced by chronic attenuation and enhancement of the acoustic background," *J Acoust Soc Am*, 2003.
- [39] Hilgenberg, P. B., Saldanha, A. D., Cunha, C. O., Rubo, J. H., & Conti, P. C., "Temporomandibular disorders, otologic symptoms and depression levels in tinnitus patients," *Journal of Oral Rehabilitation*, 2012.
- [40] Vernon J, Press L, "Treatment for hyperacusis," *Tinnitus Treatment and Relief*, 1998.
- [41] Hawley ML, Keaser ML, Formby C, "Predicting hyperacusis in tinnitus patients.," *Seminars in hearing*, 2007.
- [42] Formby C, Hawley M, Sherlock LP et al., "Intervention for restricted dynamic range and reduced sound tolerance: clinical trial using a Tinnitus Retraining Therapy protocol for hyperacusis," *J Acoust Soc Am*, 2013.
- [43] Katzenell, U., & Segal, S., "Hyperacusis: Review and clinical guidelines.," *Otology and*

Neurotology, 2001 .

- [44] Bläsing, L., & Kröner-Herwig, B., "Self-reported and behavioral sound avoidance in tinnitus and hyperacusis subjects, and association with anxiety ratings.," *International Journal of Audiology*, 2012.
- [45] Jüris, L., Andersson, G., Larsen, H. C., & Ekselius, L., "Cognitive behaviour therapy for hyperacusis: A randomized controlled trial.," *Behaviour Research and Therapy*, 2014.
- [46] Johnson, R. M., Brummett, R., & Schleuning, A., "Use of alprazolam for relief of tinnitus: A double-blind study.," *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 1993.
- [47] Nields, J. A., Fallon, B. A., & Jastreboff, P. J., "Carbamazepine in the treatment of Lyme disease-induced hyperacusis," *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1999.
- [48] Jastreboff PJ, Jastreboff MM, "Tinnitus and Decreased Sound Tolerance," *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2012.
- [49] Jastreboff PJ, Jastreboff MM, "Using TRT to treat hyperacusis, misophonia and phonophobia," *ENT & Audiology news*, 2013.
- [50] Schroder A, Vulink N, Denys D, "Misophonia: diagnostic criteria for a new psychiatric disorder," *PLoS One* 8, 2013.
- [51] Tyler RS, Conrad-Arnes D, "The determination of tinnitus loudness considering the effects of recruitment," 1983.
- [52] Aazh H et al, "Insights from the first international conference on hyperacusis: Causes, evaluation, diagnosis and treatment," *Noise Health*, 2014.
- [53] Wallen, M. B., Hasson, D., Theorell, T., & Canlon, B. , "The correlation between the Hyperacusis Questionnaire and uncomfortable loudness levels is dependent on emotional exhaustion.," *International Journal of Audiology*, 2012.
- [54] Vingen, J. V., Pareja, J. A., Støren, O., White, L. R., & Stovner, L. J., "Phonophobia in migraine.," *Cephalalgia*, 1998.
- [55] Engineer, N. D., Riley, J. R., Seale, J. D., Vrana, W. A., Shetake, J. A., Sudanagunta, S. P, "Reversing pathological neural activity using targeted plasticity.," *Nature*, 2011.